



TITLE:

# 脳血流調節における脳幹機能の役割に関する実験的研究：聴性脳幹誘発反応と超音波ドプラ上矢状静脈洞血流計測による検討

AUTHOR(S):

武部, 吉博

---

CITATION:

武部, 吉博. 脳血流調節における脳幹機能の役割に関する実験的研究：聴性脳幹誘発反応と超音波ドプラ上矢状静脈洞血流計測による検討. 日本外科宝函 1982, 51(6): 907-922

ISSUE DATE:

1982-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208986>

RIGHT:

脳血流調節における脳幹機能の役割に関する実験的研究  
—聴性脳幹誘発反応と超音波ドプラ  
上矢状静脈洞血流計測による検討—

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

武 部 吉 博

〔原稿受付：昭和57年9月27日〕

Experimental Studies on the Effect of Brain Stem Function  
on the Cerebral Arterial Responsibility by Means of  
Auditory Brain Stem Response and Ultrasonic  
Doppler Flowmeter in Dogs

YOSHIHIRO TAKEBE

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Kyoto  
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The role of brain stem function in the regulation of cerebral blood flow was studied in anesthetized and immobilized dogs. The responsibility of cerebral resistant vessels regulating cerebral circulation was assessed by continuous and simultaneous measurement of cerebral cortical blood flow and the diameter of pial arterioles on the parietal surface. Cerebral cortical blood flow was measured transdurally at the end of the superior sagittal sinus (SSS) by an ultrasonic Doppler venous outflow (UDVOF) method with a bidirectional ultrasonic Doppler flowmeter. The diameter of pial arterioles was measured by an optical method with a vidicon camera system. Auditory brain stem evoked response (ABR) was recorded epidurally to monitor brain stem function.

The results obtained were as follows:

1. An experimental study on the effect of compression at different points of venous channels on SSS flow revealed that the cannulation or ligation of the venous sinuses that is requisite to the other venous outflow method hitherto performed disturb seriously physiological flow in SSS. SSS flow values measured by the UDVOF method correlated well with *I*-CBF measured by the

Key words: Ultrasonic Doppler flowmeter, Auditory brain stem response, Regulation of cerebral blood, Flow, Brain stem.

索引語：超音波ドプラ血流計，聴性脳幹誘発反応，血流調節機構，脳幹。

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, 54 Shogoin Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

hydrogen clearance method ( $p < 0.01$ ).

The UDVOF technique is considered to be a simple and reliable method for continuous cerebral cortical blood flow measurement.

2. Marked SSS flow increase and prompt constriction of the pial arterioles were observed following the restoration of arterial blood pressure from whole brain ischemic state of 10 minutes' duration induced by artificial hypotension to 25–30% of the control CBF value. This result suggests that the pial arterioles play a less important role in the autoregulation mechanism of cerebral blood flow than peripheral intracerebral arterioles.

3. The relationship between SSS flow and ABR was studied when mean arterial blood pressure (MABP) and  $\text{PaCO}_2$  were varied by use of exsanguination and  $\text{CO}_2$  inhalation, respectively. When MABP was decreased to about 60 mmHg, SSS flow began to be impaired and the amplitude of all ABR waves also started to decrease. The amplitude of all ABR waves further decreased with further decrease of MABP, until only wave IV remained. When MABP was lowered below 35 mmHg, no ABR waves were recognized. When  $\text{PaCO}_2$  was raised stepwise to 90 mmHg, SSS flow increased with the increase of  $\text{PaCO}_2$  but no significant change in ABR was observed. With further increase of  $\text{PaCO}_2$ , SSS flow increased only slightly accompanied by a progressive decrease of amplitude of wave IV. When  $\text{PaCO}_2$  was raised over 290 mmHg, all ABR waves disappeared. In conclusion, our data suggest that cerebral cortical circulation is controlled by the brain stem function.

## I. 緒 言

脳血流は主として脳血管緊張度の変化を介し、筋原性、代謝性および神経性の調節を受けると考えられているが、その詳細についてはまだ不明な点が多い。近年、電子顕微鏡や組織蛍光法などを用いた新たな角度からの研究により神経線維が脳血管壁に分布することが明らかにされたことから、脳血管緊張の機序として神経性調節が重視される傾向にある。

Molnar と Szanto<sup>3,2)</sup> は脳幹刺激により脳血流が変動したことから、脳幹に脳血管緊張を調節する中枢を想定した。さらに脳幹の青斑核に脳実質内動脈に至る noradrenalin fiber が存在することが組織化学的に証明されたことから、脳血管緊張に対する神経性調節の中枢として青斑核が注目されている<sup>3,2)</sup>。しかしながら、この脳血管緊張に対する神経支配については、脳幹部からの神経支配がどの程度関与しているのか、またどのような形で関与しているのか等に関しては不明な点が多い。これまで非侵襲的で連続測定のできる適当な脳血流測定法がなかったことや、神経刺激実験あるいは破壊実験のさいの操作に恒常性を欠いていたこ

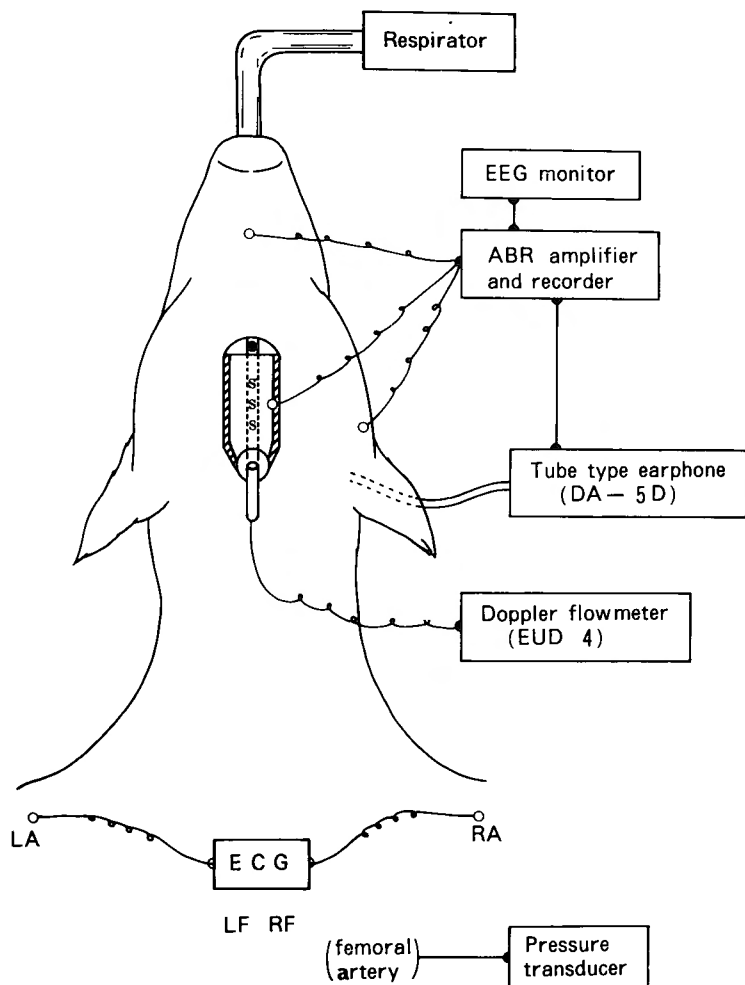
となどが、この分野の研究の発展を妨げる原因となっていた。

本研究では脳血流測定法として ultrasonic Doppler venous outflow method (以下 UDVOF 法と略す) を用いたが、まずその有用性と限界を検討した。次いで、全脳虚血モデル犬を作成し、この UDVOF 法および vidicon camera 法を用いて、脳血流および脳軟膜動脈径を観察し両者の量的、時間的關係を分析した。そして脳軟膜動脈径変化の脳血流調節における関与の程度を検討した。

そして最後に、聴性脳幹反応 (ABR)<sup>24)</sup> も加えて脳幹機能と脳血流の関係を調べ、脳血流調節における脳幹の役割について検討した。

## II. 実験対象および測定法

体重 10–13 kg 雌種成犬に sodium pentobarbital (Somnopenyl®) による静脈麻酔、次いで気管内挿管を行ない、腹臥位で定位脳手術用固定台に装着した。各種測定は pancronium bromide (Mioblock®) で筋弛緩し、Aika R-60 respirator による調節呼吸下に行なった。実験中、股動脈に挿入した硬質カテーテルを通じて、



**Fig. 1.** Schematic drawing of the experimental method. Anterior ethmoidal veins are occluded by plugging at their juncture with the superior sagittal sinus. SSS flow is measured transdurally by an ultrasonic Doppler flowmeter. Auditory brain stem response is recorded epidurally over unilateral parietal cortex to monitor the brain stem function.

血圧測定用 transducer MPU-0.5 A (Nihon Kohden Kogyo Co.) で全身血圧を測定し、また acid-base laboratory ABL-1 (Radiometer, Copenhagen) で動脈血ガス分析を行なった。心電図は第二標準四肢誘導で記録した。測定結果は line-scan recorder EZU-R-L-1 (Hitachi Med Co.), 多用途監視記録装置 RM-85 (Nihon Kohden Kogyo Co.) あるいは X-Y recorder type 3078 (Yokogawa Electric works) のいずれか又は 2 つ以上に記録した。以下、実験は動脈血  $\text{CO}_2$  分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) を 30~35 mmHg, 平均動脈血圧 (MABP) を 100~120 mmHg の範囲にそれぞれ保ち、安定した状態で開始

した。

#### 1. 上矢状静脈洞 (SSS) 血流および SSS 圧

眉間部から後頭部に至る皮切を置き、頭皮および側頭筋を左右に剝離したのち SSS をその前端部と後端部 (静脈洞交会より約 1 cm 前方) で穿頭した。その前端で後方に向けて SSS 内に約 5 mm 挿入した 21G 又は 23G 硬貨チューブを pressure transducer LPU-0.1 A (Nihon Kohden Kogyo Co.) に接続し SSS 圧を測定した。さらにチューブ挿入点の直前で, oxycel の packing により SSS を閉塞し, anterior ethmoidal vein を含む前方静脈路との交通遮断を行なった<sup>31)</sup>。また

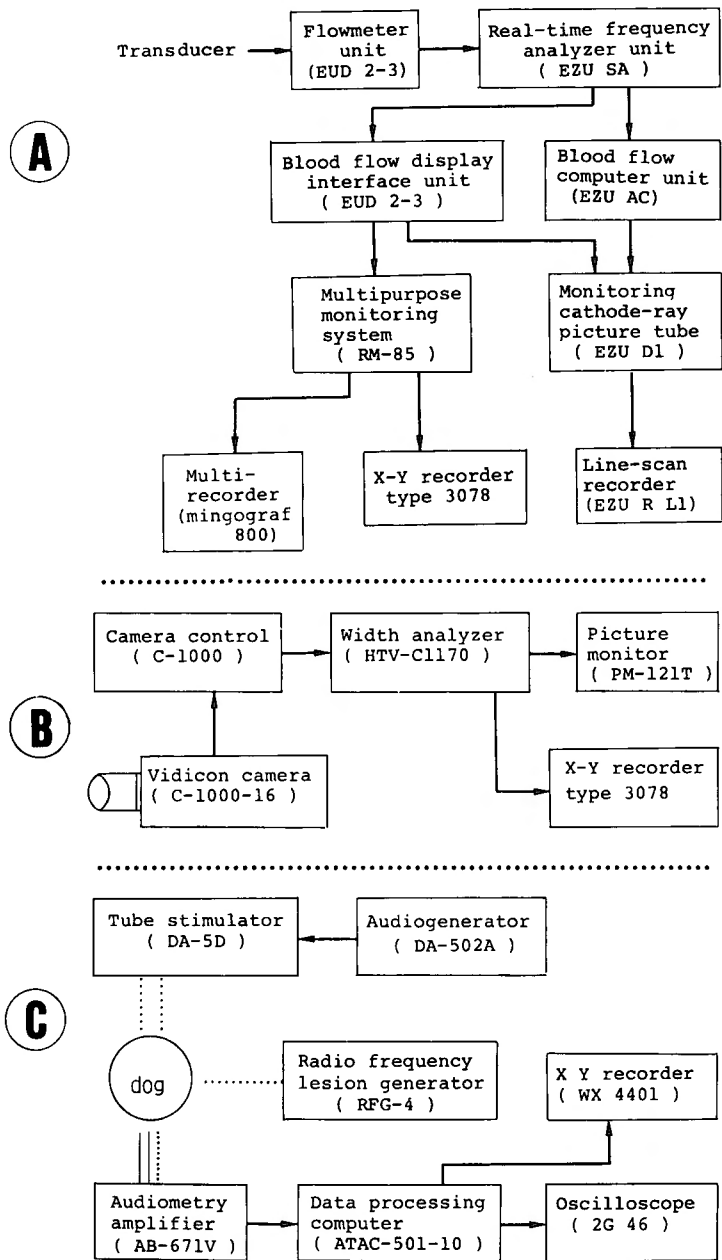


Fig. 2. Block diagram of the equipment used for recording SSS flow (A), diameter of pial arterioles (B) and ABR (C). SSS flow is measured with a bidirectional ultrasonic Doppler flowmeter incorporating a sound-spectrograph (EUD-4, Hitachi Med. Co.) and the diameter of pial arterioles by an optical system with a vidicon camera.

Michenfelder ら<sup>30)</sup>の方法に準じ、硬膜、頭蓋など脳以外から SSS 内への流入路を遮断する目的で、Fig. 1 に示したような SSS 全長に沿う傍正中部の linear crani-

otomy を行なった。このような前処置ののちスペクトラム表示式方向指示型超音波ドプラ血流計 EUD-4 (Hitachi Med Co.) を用い、SSS 後端部で経硬膜的に

SSS 血流を測定した。Doppler probe は定位脳手術用固定装置に固定した。

## 2. 脳軟膜動脈径の測定法

頭頂部正中より 1 cm 外側に直径 8 mm の穿頭孔を設け、SSS への灌流域に含まれる大脳半球を露出した。表面の直径 80~150  $\mu\text{m}$  の脳軟膜動脈を選び、その内径、すなわち赤血球流帯の横径の変化を観察した。測定にさいしては、まず 500 W ハロゲンランプを使用し、熱吸収フィルター、コンデンサレンズ、集光レンズを通過させた平行光線を測定する動脈の長軸方向に向けて照射した。そして vidicon camera, camera control C-1000, width analyzer HTV-C1170 (以上いずれも Hamamatsu TV), picture monitor PM-121T (Ikegami Tsushinki) などから構成される光学的微小血管径測定システムにより動脈横径を連続測定した。

## 3. 可逆的全脳虚血モデル作成<sup>12,34,48)</sup>

自動微量注入器を使用し、trimethaphan を股静脈から 1~2 分で注入し、脳血流を 25~30% に低下させた状態で維持した。一定時間この状態を保ったあと、今度は dopamine を静脈内に微量注入することにより約 40 秒で血圧を降圧前の値にまで戻し維持した。

## 4. 聴性脳幹反応 (ABR) の記録

両外耳孔を結ぶ線より 1 cm 後方で、SSS をさけ正中より 5 mm 側方の位置で小穿頭孔を設けた。そこで関電極を硬膜外に挿入し固定した。不関電極は乳様突起 (鼓室胞部) の皮下に、また接地電極は眉間部皮下にそれぞれ圧迫固定した。なお外來性アーチファクトを除くために、電極コードはすべてシールド線を使用した。

audiogenerator (DA-502A, DANA Japan) に接続したチューブ式イヤホン音刺激装置 tube stimulator (DA-5D, DANA Japan) によって一側外耳孔に音刺激を加えた。刺激音は 4000 Hz, 0-120 dB SPL (sound pressure level) の sine wave click 1/2 周期を用い、位相を 1 回毎に反転した。刺激頻度は毎秒約 16 回とした。

硬膜外関電極からの誘導電位は audiometry amplifier AB-671V (Nihon Kohden Kogyo Co.) で 100-1500 Hz, 6 dB/oct の band pass filter をかけて増幅した。ATAC 501-10 (Nihon Kohden Kogyo Co.) により分析時間を刺激後 10 msec とし、500 回の加算平均を行った。ABR 記録は原則として 1 分毎に行ない、記録中はオシロスコープにより脳波をモニターした。

# III. 実験方法

## 1. 脳血流測定法としての UDVOF 法の検定

### A. SSS 血流量とドブラ血流計出力との相関

3 匹の雑種成犬を用いて、それぞれ死亡前に採取し heparin sodium を 10 単位/ml の割合で添加した自家血を、infusion pump によって Doppler probe の 1 cm 前方から注入した。自家血注入速度とドブラ血流計出力を同時に記録し両者の相関性を検討した。

### B. 水素クリアランス法<sup>5)</sup>による局所脳血流量 ( $I$ -CBF) との相関

7 匹の犬で SSS への灌流域にあたる脳表上の頭頂部で穿頭し、硬膜に小切開を加えたのち皮質内に白金-白金黒針電極 (東海医理科) を斜めに刺入した。そして速硬レジンで穿頭孔を塞ぐと同時にこの電極を頭蓋に固定した。PH<sub>2</sub> 測定装置 (Unique Medical Co.) を使用し、動物に 10% 水素ガスを人工呼吸下吸入させたあとのクリアランス曲線を求め、initial slope analysis 法<sup>13)</sup> により  $I$ -CBF を算出した。CO<sub>2</sub> 混合気吸入による PaCO<sub>2</sub> 上昇時、脱血による血圧下降時、ならびに生理的食塩水大槽内注入による頭蓋内静水圧上昇時の、それぞれの場合の UDVOF 法で求めた値と水素クリアランス法で算出した値の相関性を検討した。

### C. SSS 血流におよぼす SSS 圧の影響

5 匹の犬を用いて、次の異なる 2 つの方法で静脈洞圧を上昇させ比較した。

1) 両側総頸動脈と気管を剝離し、それ以外の頸部組織をゴム帯により絞扼

2) 血流測定部のすぐ後の部位で SSS を圧迫

いずれの場合も SSS 圧の上昇の程度は 6 mmHg 前後とし、約 30 秒かけて昇圧した。

## 2. 全脳虚血モデルにおける血圧変動時の脳血流動態

### A. dopamine あるいは trimethaphan 静脈内投与時の脳血流

全脳虚血作成の目的で trimethaphan を用いて低血圧状態へと導入、維持し、そしてその虚血からの回復に dopamine を用いた。まず各薬剤投与により全身血圧を変化させた際の脳血流の変化を調べた。昇圧あるいは降圧平均速度により、急速昇圧群 (約 40 mmHg/min), 緩徐昇圧群 (約 5 mmHg/min), 急速降圧群 (約 240 mmHg/min), 緩徐降圧群 (約 40 mmHg/min) の 4 群に分け比較した。脳血流の測定には UDVOF 法

を用いた。各薬剤は股静脈から用手的あるいは自動微量注入器を用いて投与した。

#### B. 10分以内の全脳虚血時に生じる脳血管反応性の変化

trimethaphan によって全脳虚血に導入そして維持したあと dopamine を投与して血圧を降圧前の値にまで急速に戻し、そのさいの脳血流の変化を観察した。脳虚血の程度は control の脳血流の約 25~30% とし、虚血維持時間より 1 分, 2 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分の 6 群 (各 3 匹づつ) に分けた。

#### C. 10分間の全脳虚血後の軟膜動脈反応性

まず正常血圧から trimethaphan による急速降圧 (240 mmHg/min) のさいの脳軟膜動脈の反応性を、血圧降下と径変化の程度および時間的關係から検討した。次に全脳虚血状態を 10 分維持した後急速に昇圧したさいの、脳軟膜動脈の径変化を SSS 血流と同時に記録した。

### 3. 聴性脳幹反応 (ABR) の波形変化と脳血流変化との関連

#### A. 下丘後半部の限局性破壊による ABR 変化

両耳孔を結ぶ線より 1 cm 後方、正中より 5 mm 側方の脳表より Radionics 社製 TM タイプ電極を下丘後半部に刺入した。電極は定位脳手術装置で動物固定台に固定し、これを ABR の関電極として 1mm ずつ脳内に刺入しながら ABR を記録した。このさい次の 4 種類の指標を用いて下丘部の位置を推定し、実験終了後灌流固定をおこなったのち脳切片標本で破壊部位を確認した。

- 1) 電流変化 (cistern 内で 1.5 倍)
- 2) 電極深度 (20~24 mm)
- 3) EEG monitor (聴覚路刺入で誘発電位が観察可能となる。)
- 4) ABR 波形 (N 又は V 波の電位増大, 逆転)<sup>2,4)</sup>

Radiofrequency lesion generator (RFG-4, Radionics) を用いて 70°C 15 分間通電し、下丘後半部を限局性に破壊した。

#### B. ABR 波形変化に伴う SSS 血流変化

次の負荷条件下に SSS 血流と ABR を同時に記録した。

- 1) dopamine の静脈内投与または脱血による血圧変化。
- 2) CO<sub>2</sub> ガス混合気 (O<sub>2</sub> 添加) の吸入または過呼吸による PaCO<sub>2</sub> 変化。

## IV. 結 果

### 1. 脳血流測定法としての UDVOF 法の検定

#### A. SSS 血流実流量との比較

3 匹の測定において、いずれの場合も SSS 内への血液注入量とドプラ血流計の出力との間には強い相関を認め ( $P < 0.001$ ), 一次の直線関係が成立した (Fig. 3)。

#### B. 水素クリアランス法との比較

水素クリアランス法による頭頂部 I-CBF と UDVOF 法による SSS 血流測定値との関係を調べるため、血圧を低下させたとき、PaCO<sub>2</sub> を上昇させたとき、および頭蓋内圧を上昇させたときの両者による測定値の相関性を検討した。まず、血圧あるいは PaCO<sub>2</sub> を変化させ 6 本の電極を用いて、のべ 88 回の測定を行なった。Table 1 に示す如く両者の間には強い正の相関を認めた ( $P < 0.01$ )。一方頭蓋内圧負荷実験ではクリアランスカーブの基線の動揺が著しく、計 4 本の電極のうち 1 本のみで有意の相関が得られた ( $n=12, r=0.84, p < 0.01$ )。残る 3 本の電極については計算処理が不可能であった。

#### C. SSS 血流によらず SSS 圧の影響

Fig. 4 に示す如く、動物の頸部絞扼により非選択的に頭部静脈洞圧を上昇させた場合と、SSS 後端圧迫法による選択的 SSS 圧上昇の場合とでは、SSS 血流変化の程度が相違した。すなわち SSS 血流の減少は前

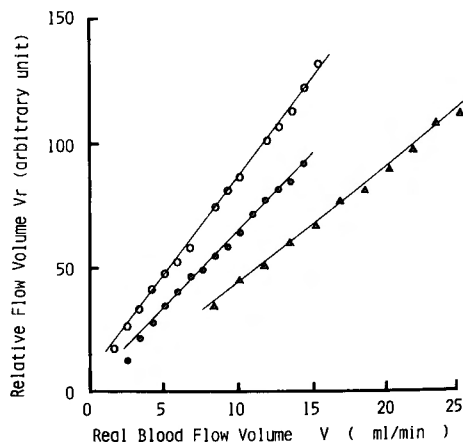


Fig. 3. Correlation between real blood volume into SSS (V) and relative blood flow (Vr) in SSS measured by the Doppler flowmeter. Dog No. 1:  $V_r = 8.2 V + 6.4, r = 0.99$ ; Dog No. 2:  $V_r = 6.4 V + 2.6, r = 0.99$ ; Dog No. 3:  $V_r = 4.7 V - 2.5, r = 0.99$ .

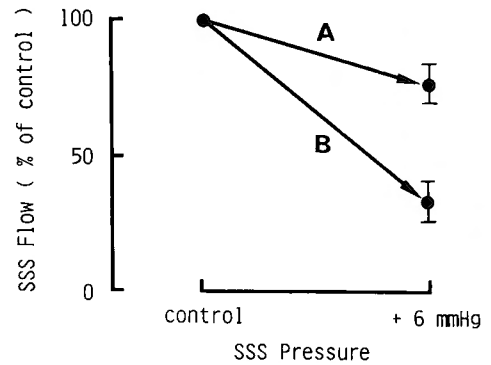
**Table 1.** Correlation of SSS flow measured by the ultrasonic Doppler venous outflow (UDVOF) method and  $I$ -CBF measured by the hydrogen clearance method.

	electrode	correlation coefficient	number of trial
Hypotension	No. 1	0.99	14
	No. 2	0.94	15
	No. 3	0.98	15
Hypercapnia	No. 4	0.92	14
	No. 5	0.97	15
	No. 6	0.98	15

者(A)では $22 \pm 6.5\%$  ( $n=14$ )であったのに対し、後者(B)は $67 \pm 7.3\%$  ( $n=12$ )と前者に比べ有意に大きな変化を示した ( $P<0.01$ )。

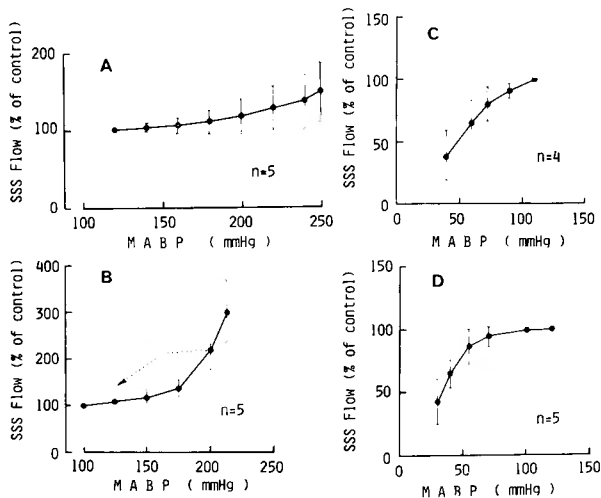
## 2. 全脳虚血モデルにおける血圧変動時の脳血流動態

A, dopamine および trimethaphan 投与時の脳血流血圧緩徐変化群 (Fig. 5B, D) については MABP が  $60 \sim 170$  mmHg の範囲内では SSS 血流の変化はわずかであった。そして緩徐昇圧群 (Fig. 5B) では MABP



**Fig. 4.** Difference in effect of compression of venous channels on SSS flow between SSS compression ( $n=12$ ) (B) and neck compression ( $n=14$ ) (A). SSS flow values are represented as percentage of initial values determined before venous compression. SSS pressure was increased by 6mmHg by compression. SSS flow was reduced remarkably (to  $33 \pm 7.3$  percent of the initial values) by SSS compression, but barely decreased (to only  $78 \pm 6.5$  percent) by cervical compression.

が  $170 \pm 11$  mmHg ( $n=5$ ) 以上で脳血流が著明に増加し、いわゆる break through 現象を呈したが、その出現早期に血圧を降下させた場合には Fig. 5B において点線で示した如く、降圧開始時には脳血流の減少は殆



**Fig. 5.** Effects on SSS flow of hypertension (A, B) and hypotension (C, D) induced respectively by intravenous administration of dopamine and trimethaphan. MABP was raised rapidly (about 40 mmHg/min) in group A, and gradually (about 5 mmHg/min) in group B, and decreased rapidly (about 240 mmHg/min) in group C, and gradually (about 40 mmHg/min) in group D. Dotted line in B indicates the data from an animal whose MABP was decreased in an early stage of the break-through phenomenon.



んどみられなかった。一方、血圧急速変化群 (Fig. 5A, C) では、緩徐血圧変化群と異なる MABP と SSS 血流の関係を示した。すなわち急速降圧群 (Fig. 5C) では降圧とはほぼ同時に脳血流減少を認めた。また急速昇圧群 (Fig. 5A) では MABP が 200mmHg までは脳血流増加は約20%以下とわずかであった。

B. 10分までの全脳虚血時に生じる脳血管反応性の変化

MABP が変化しさいの SSS 血流の変動を全脳虚血持続時間別に示したのが Fig. 6, Fig. 7 である。虚血後の昇圧時にはいずれの場合も対照値を大きく上まわる血流増加を認めた。このいわゆる reactive hyperemia<sup>38)</sup> の程度と全脳虚血維持時間との関係は、約5分までの虚血のあとのものでは hyperemia の程度は虚血時間の長いもの程著明であった (Fig. 6A, B, C)。しかしながら虚血時間が5分以上のものでは hyperemia

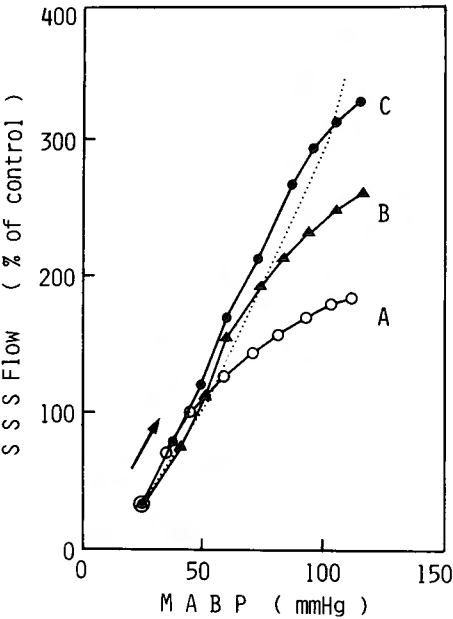


Fig. 6. Influence of the duration of whole brain ischemia induced by artificial hypotension on the relationship between MABP and SSS flow. Dopamine was infused intravenously following the whole brain ischemia for one minute (A), two minutes (B) or three minutes (C). The direction of the blood pressure change in relation to the SSS flow is denoted by the arrow. Dotted line represents the relationship between MABP and SSS flow obtained from mean values on dopamine administration after whole brain ischemia for 5 to 10 minutes.

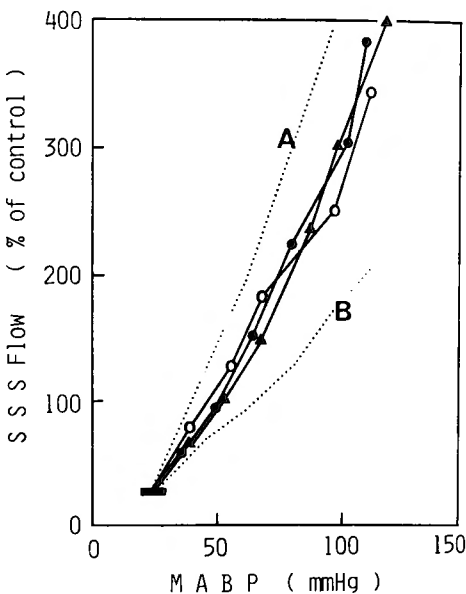


Fig. 7. Influence of the duration of whole brain ischemia induced by artificial hypotension on the relationship between MABP and SSS flow. Dopamine was infused intravenously after ischemia of 5 minutes' (○), 7 minutes' (●), or 10 minutes' (▲) duration. Dotted lines show the influence of the rate of restoration on the SSS flow. The time required for the restoration of blood pressure was 20 seconds (A), or 5 minutes (B).

の程度は虚血維持時間の長さにかかわらず一定であった (Fig. 7).

C. 10分間全脳虚血後の脳軟膜動脈の径変化

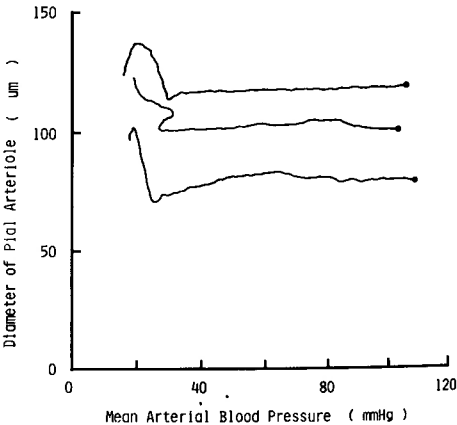


Fig. 8. The effect of rapid decrease in MABP on the diameter of pial arterioles. No significant changes in diameter was noted until MABP was decreased to about 35 mmHg. Thereafter, pial arterioles dilated markedly.

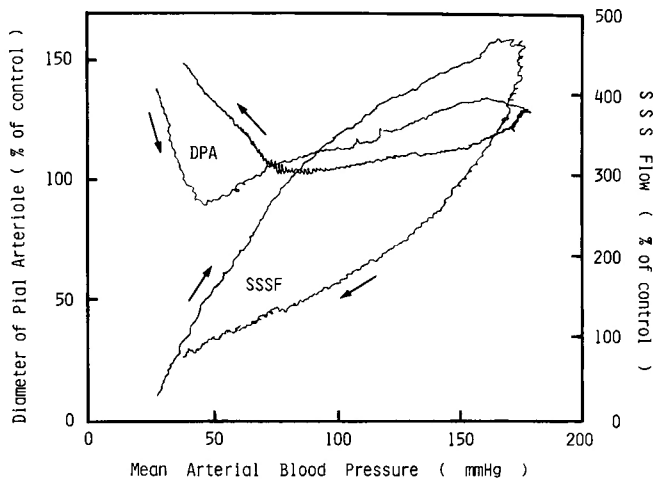


Fig. 9. The effects of induced hypertension on the diameter of pial arterioles and on SSS flow after whole brain ischemia of 10 minutes' duration. Marked increase of SSS flow and prompt constriction of the pial arterioles were observed following the recovery of arterial blood pressure from hypotension.

Fig. 8は3匹の対照犬での急速降圧の際の脳軟膜動脈の径変化を示しているが、径変化はほぼ30 mmHgまではほとんど認められず、それ以下のMABPとなつてはじめて著明に増大した(Fig. 8)。次に全脳虚血に10分維持した後の犬の昇圧実験では(Fig. 9)、SSS血流は昇圧開始と同時に顕著に増加したのに対し、脳軟膜動脈は昇圧開始とはほぼ同時にまず著明な収縮を示し、MABP 50 mmHgを超える頃から徐々に拡張し始めた。また170 mmHgまでの昇圧後dopamineを中止するとSSS血流はすみやかに減少したが、脳軟膜動脈径はMABPが約80 mmHgに低下するまではわずかな減少を示したのみで、80 mmHg以下に血圧が降下してはじめて有意の拡張を示した。

### 3. 聴性脳幹反応(ABR)の波形変化と脳血流変化との関連

犬のABR V波は個体差があり時には認められなかったのに対して、IV波は振幅が大きく安定しており、波形も人のABRにおけるV波に類似していた。9匹中5匹の犬でABR IV波は約75 dB音圧の刺激で二峰性(IV<sub>1</sub>, IV<sub>2</sub>)となった。

#### A. 下丘後半部の限局性破壊によるABR変化

刺入電極から導出したABR波変化をFig. 10に示す。電極が脳表より下丘に近づくにつれIVおよびV波の電位は増大した。特にcisternに近づく頃から著明となりEEG monitor上にも音刺激に同期した誘発電

位が明瞭に識別可能となった。また電位増大に伴ないIV波の潜時は延長し、IV波のpeakは硬膜外記録のABR IV波の下降脚に位置した。更に刺入すると、Fig. 10で21 mmから22 mmの波形変化にみられる如くABR IV波以降の波形が著明に変化した。なおこの間、硬膜外電極から導出したABR波は不変であった。両側下丘後半部70°C 15分の通電破壊操作によりIV、V波の電位は著明に減少した(Fig. 11)。

#### B. ABR波形変化に伴うSSS血流変化

血圧低下時の実験結果をFig. 12およびFig. 13に、そしてPaCO<sub>2</sub>上昇時の実験結果をFig. 14およびFig. 15に示す。なおFig. 12, Fig. 14では降圧あるいはPaCO<sub>2</sub>上昇にともなうABRの波形変化、IV波絶対潜時、I-IV IPLおよびSSS血流の変化を示した。Fig. 13A, Fig. 15Aでは降圧時およびPaCO<sub>2</sub>上昇時のI-IV IPLと、同時に測定したSSS血流の時間的關係を図示した。一方Fig. 13B, Fig. 15Bは同じく降圧時およびPaCO<sub>2</sub>上昇時のABR IV波の振幅とSSS血流の両者の時間的推移を比較したものである。

1) dopamineの静脈内投与による血圧上昇の際にはSSS血流はMABP 160 mmHgを超えた頃よりbreak through現象を示したが、これに対応するABR波形変化は認めなかった。脱血による血圧下降時にはSSS血流はFig. 5Dに示す如く変化し、MABPが60 mmHgを超えて低下するとautoregulationは消失し

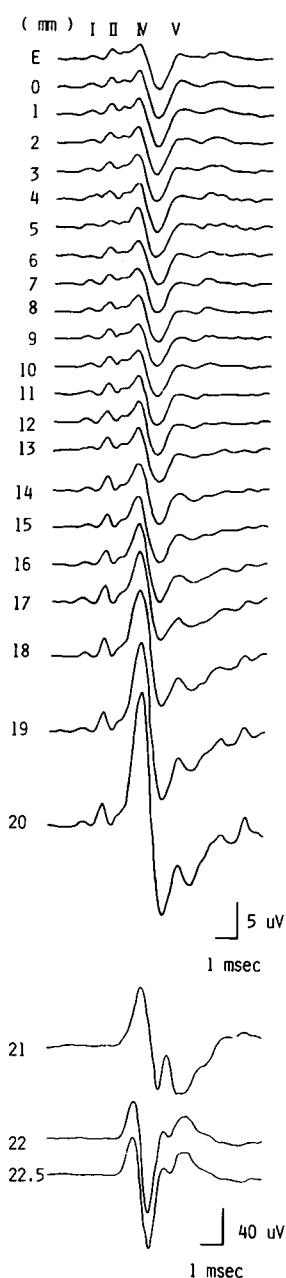


Fig. 10. Depth recording of ABR. Numbers by each ABR indicate the depth of the electrode; E represents epidural recording. The amplitude of wave IV increases progressively with the approach to quadrigeminal cistern. Marked changes both in amplitude and in shape of wave IV and wave V were observed when the tip of electrode reached about 21 cm in depth.

著明な SSS 血流減少を認めたが、そのさいの ABR の変化としては各波の振幅低下が主で、I～IV波のうち IV 波の変化は最も軽度であった (Fig. 12), MABP が  $58 \pm 9$  mmHg ( $n=5$ ) 以下となった頃 (Fig. 13 点線で示す) より IV 波の振幅低下を認め、さらに MABP が  $35 \pm 9$  mmHg ( $n=5$ ) より低くなると IV 波も消失し ABR は平坦化した (Fig. 12).

2) hypercapnia 時には  $\text{PaCO}_2$  が 90 mmHg 付近までは SSS 血流は  $\text{PaCO}_2$  増加に伴う増加を示したが、90 mmHg を超えた頃より SSS 血流増加はゆるやかになった (Fig. 15). 一方 ABR 変化としては血圧低下の場合と異なり、各波とも潜時延長が主で、また I～IV 波のうち IV 波の変化が最も顕著であった (Fig. 14).  $\text{PaCO}_2$  が  $91 \pm 12$  mmHg ( $n=4$ ) (Fig. 15 点線) 以下では ABR 各波に変化を認めず、 $\text{PaCO}_2$  がさらに上昇すると IV 波の潜時は延長した。  $\text{PaCO}_2$  が  $290 \pm 23$  mmHg ( $n=4$ ) 以上に上昇すると IV 波を含め ABR 各波は平坦化した (Fig. 14). 一方、過呼吸による hypocapnia によって ABR に著明な変化は認められなかった。

## V. 考 察

### 1. ultrasonic Doppler venous outflow method について

superior sagittal sinus (SSS) は大脳背側正中部を前後に走行する静脈洞で、Michenfelder ら<sup>30)</sup>の報告では脳全体の 43%、落合ら<sup>35)</sup>の報告では 46% の静脈血を主として大脳皮質から集めるとされている。venous outflow method による脳血流測定を試みは 1887 年 Gartner と Wagner<sup>17)</sup> により始められ、その後 McClure と Green<sup>29)</sup> そして Rapela<sup>39,40)</sup> 等によって様々な測定上の工夫を重ねられてきた。すなわち sinus 又は vein に結紮操作を加え、血流測定領域を拡大する試みや、測定対象とした静脈洞から逆行性に色素等の indicator を注入し、その領域の重量を求めることにより ml/100 g brain/min として脳血流量を絶対値表示する方法などが考案されてきた。しかしこのような方法では静脈路への cannulation の他に、本来の脳血流を変化させられると思われる侵襲的な操作が加えられることから極めて非生理的な状態で測定しているといわざるを得ない。すなわち静脈圧を上昇させるのみならず測定静脈路の灌流域も大きく変化させていると想定される。また本来静脈側副路には大きな个体差が存在するといわれることから、測定値自体をどこまで信頼する

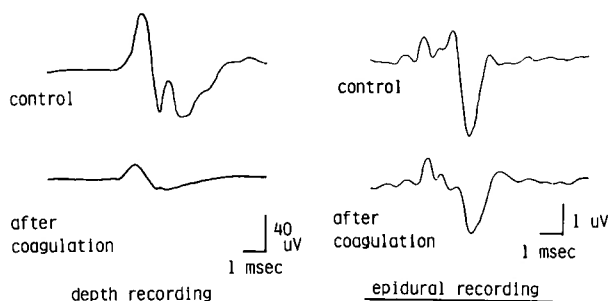


Fig. 11. Effect on ABR of the selective destruction of inferior colliculus by lesion generator. The changes of wave IV are limited to decrease in amplitude in depth recording. On the other hand, both amplitude and latency changed in epidural recording.

かも問題となる。しかしこのような欠点を有しながらも、短時間内に刻々と変化する動物の脳血流を比較的侵襲を少なく測定するためには便利な方法であり、脳血流測定法の1つとして現在でも用いられている<sup>4,35,36,37</sup>。これらの venous outflow method (以下 VOF 法と略す) の欠点を補うものとして我々は脳血流変化を連続して測定記録できる VOF 法を超音波ドプラ血流計<sup>42)</sup>を用いて行なった UDVOF 法を提案し、従来の VOF 法と比較した。

UDVOF 法の特徴は、anterior ethmoidal vein および emissary vein を遮断した状態で SSS 後端より 1 cm の部位で、体外シャントを用いずに、生理的状態の

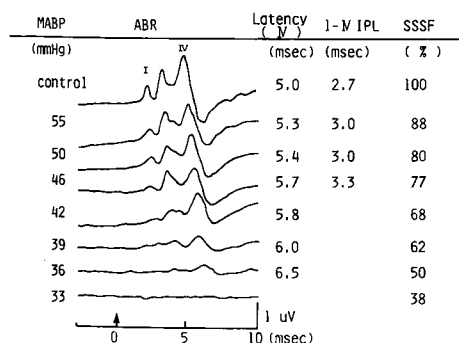


Fig. 12. Changes of SSS flow and ABR in induced hypotension. SSS flow is represented by the percentage of the control value. When MABP was lowered below 60 mmHg, SSS flow began to be impaired and the amplitude of ABR waves started to decrease. Amplitude of all ABR waves further decreased with further decrease of MABP until only wave IV remained. When MABP was lowered below 35 mmHg, no ABR waves were recognized.

SSS 血流を硬膜上から測定している点にある。したがって通常の犬を対象とした場合、静脈洞圧の変動はきわめて少なく、また純粋に SSS 血流のみの測定が可能である。UDVOF 法を脳血流測定法として使用する前に、まず本法が SSS 血流をどの程度正確に測定

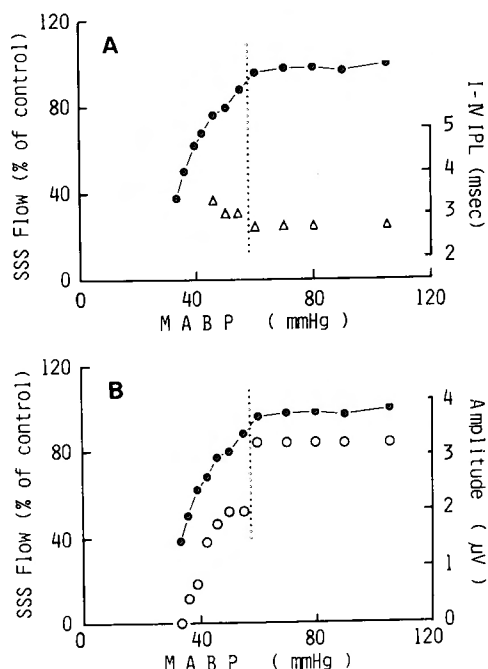


Fig. 13. Changes in SSS flow and wave IV of ABR in induced hypotension. Relationship between SSS flow and I-IV IPL (A) and between SSS flow and amplitude of wave IV (B). With decrease of MABP below 60 mmHg, amplitude of wave IV began to decrease, but I-IV IPL barely changed.

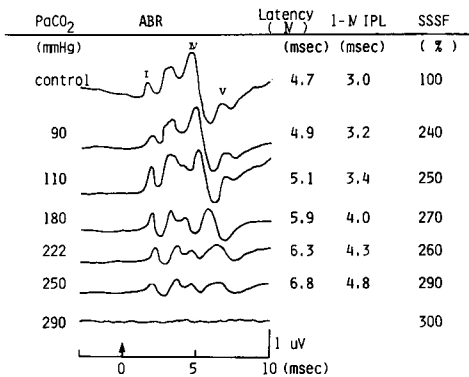


Fig. 14. Changes of SSS flow and ABR with increasing PaCO<sub>2</sub>. Up to PaCO<sub>2</sub> of 90 mmHg, SSS flow increased with increase of PaCO<sub>2</sub> but no significant change in ABR was observed. As PaCO<sub>2</sub> was further increased over 90 mmHg, amplitude of wave IV increased steadily, SSS flow barely increased. When PaCO<sub>2</sub> was raised over 290 mmHg, all ABR disappeared.

しているかを検討した。ドブラ血流計測定装置 (EUD-4) で測定した血流測定値が、一定の測定条件をみたせば目的とする血管内の血流を定量的に正しく表わすことは、同じ装置を用いて行なった犬の動脈を対象とした我々の研究ですでに確かめている<sup>33)</sup>。しかしながら、SSS は内腔断面が円形でないことや低速度成分が多いなどの点で通常の動脈とは異なるため再検討した。その結果、Fig. 3 に示した如く SSS 内実流量と SSS からのドブラ計出力との間に極めて高い相関性 ( $r < 0.001$ ) が得られ、上記のドブラ法による測定が SSS 血流を正確に測定しうることが確かめられた。次に水素電極法を用いて測定した SSS への灌流域 (頭頂部) の  $I$ -CBF 値との相関性を調べ、両者の間にも極めて高い相関性を認めた。すでに Michenfelder ら<sup>30)</sup> も頭蓋内圧亢進時、従来の VOF 法によって測定した SSS 血流と RI clearance 法による測定値との間にも高い相関のあることを報告している。以上の点から Doppler 法により測定した SSS 血流は大脳皮質血流の測定法として定量的にも優れた方法であると判断した。

次に、測定対象とした静脈洞の圧上昇が静脈血流におよぼす影響について検討を加えた。頭部全体の静脈洞圧上昇のときに比べ、選択的に SSS 洞のみ圧上昇させた場合の方が SSS 血流低下が著明であった。この結果は、本来 SSS に流入する静脈血が SSS 圧の上昇によって多くの collateral channel を介して他の静

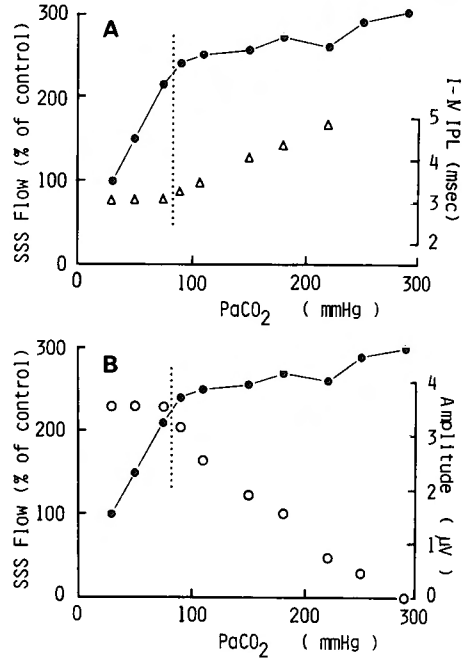


Fig. 15. The relationship between SSS flow and I-IV IPL (A) and between SSS flow and amplitude of wave IV (B). The amplitude of wave IV decreased and I-IV IPL elongated remarkably with increase of PaCO<sub>2</sub> over about 90 mmHg.

脈洞に流入することを示唆している。従って、従来の VOF 法で行なわれる sinus の結紮、体外シャント等、静脈洞圧を上昇させる操作は最小限にとどめる必要がある。我々の UDVOF 法は静脈洞流を、測定操作による影響の少ない状態で測定している点で従来の venous outflow method より優れており、脳血流の変動を連続して観察するのに適した方法であると云える。

2. 全脳虚血法による resistant vessel の同定

血圧の変動に対して脳血流を一定に保とうとする機序は autoregulation と呼ばれるが、その本態は十分解明されているとはいいい難い<sup>27)</sup>。本稿ではこの autoregulation を事実上支配している、脳微小血管の反応性について検討した。血圧変動時、resistant vessel が収縮あるいは拡張することにより血管抵抗が変化し、脳血流調節機序が発揮されると考えられている。そこで、本実験ではまず脳血流の変化から resistant vessel の同定を試み、これが脳軟膜動脈よりむしろ脳実質内動脈であることを示唆する結果を得た。

ところで、一般に正常では血圧変化から脳血流変化

がみられるまでに時間のズレ (time lag) が数十秒から2分存在するといわれる<sup>20)</sup>。我々の実験でも、急速血圧変化群と緩徐血圧変化群とで autoregulation の働く血圧の上限値、下限値が異なっていた。また break through 現象の出現後早期に降圧した場合には圧依存性の血流減少が出現するまでに一定の時間を要し (Fig. 5B 点線)、この時期には血圧変化と無関係に resistant vessel が拡張していることを示している。このような time lag の存在は myogenic な factor から説明することは困難であり、metabolic 又は neurogenic な factor の関与を示唆するものである。また本実験で全身血圧を上昇又は下降させる目的で用いた dopamine と trimethaphan はいずれも臨床的に脳神経外科の分野でも広く用いられているものである。dopamine<sup>7)</sup> は単に低血圧状態からの昇圧のみでなく、さらに積極的に高血圧状態を維持することによって、クモ膜下出血後の脳血管攣縮による脳虚血状態の改善を目的として行なわれる induced hypertension<sup>7)</sup> のさいにも用いられる。一方 trimethaphan は<sup>8)</sup>、脳動脈瘤の直達術に際し手術操作中の動脈瘤破裂を防ぐとともに動脈瘤壁の周囲組織との剝離を容易にする目的で行なわれる induced hypotension<sup>2,10)</sup> や、あるいは術前後の血圧管理のために広く使用されている薬物である。今回の実験結果から dopamine および trimethaphan がそれぞれ脳の自己防御機構ともいふべき autoregulation をほぼ保った状態で昇圧効果あるいは降圧効果を発揮する点で、いずれも優れた血管作動薬剤と考えた。

次に虚血状態におかれた resistant vessel が血管反応性を失ってゆく過程を、全脳虚血モデル犬を用いて観察した。本実験では全脳虚血モデル犬を用いたが、局所脳虚血と比較して①虚血程度の調節が容易で、②虚血部の均一性と再現性に優れ、③関与する他の因子が少なく、④実験目的以外の脳への侵襲が少ない、等の利点を有する。このモデルの最大の欠点は systemic factor の影響であるが、Yatsu ら<sup>48)</sup> は虚血時間10分以内では、その影響は少ないと報告している。本研究で得られた全脳虚血維持時間と脳血流変化の関係 (Fig. 6, Fig. 7) から、一定時間以内の虚血ではまだ一部機能を保っている resistant vessel が時間経過とともにその反応性を失い vasoparalysis の状態に移行すると考えられた。この vasoparalysis の状態で脳灌流圧が上昇すると、resistant vessel の強制的な拡張を受け、脳血管および脳実質の損傷をひきおこす1つの要因になりうると考えられる。

次に脳軟膜動脈の反応性について検討を加えた。正常血圧から急速に全身血圧を降下させた場合、脳軟膜動脈拡張までに一定の時間的遅れすなわち time lag が存在した<sup>15)</sup> (Fig. 8)。一方、10分全脳虚血後の昇圧実験で dopamine 投与中止後の血圧下降時には MABP 100 mmHg 以下で脳軟膜動脈は比較的ゆるやかな拡張を示した (Fig. 9)。これは MacKenzie ら<sup>28)</sup> が報告した脱血による緩徐な降圧の際の脳軟膜動脈の径変化とほぼ一致する。また10分虚血後昇圧させた際には<sup>20)</sup> 脳軟膜動脈は顕著に、しかも速やかに収縮した (Fig. 9)。いずれの結果も、今回の10分虚血条件では血圧変動に対する血管の反応性が脳軟膜動脈のレベルでは存続することを示す。しかしながら、脳血流変化と脳軟膜動脈径変化の間に関連性は認めにくく、脳軟膜動脈の径変化のみでは急変する脳血流を制御するだけの調節能力は持ちえないと考えられた。Gotoh ら<sup>18)</sup> は動物の脳軟膜動脈の観察で、血圧変動時に主として動脈径の変化を示したのはほぼ 50  $\mu\text{m}$  以上の脳軟膜動脈で、一方  $\text{CO}_2$  で拡張したのは 50  $\mu\text{m}$  以下の脳実質内動脈であったことから dual control theory を提唱した。これに対して Harper ら<sup>21)</sup> は脳実質内血管と脳実質外血管の抵抗は直列につながっており、脳実質外の影響は脳実質内血管の代償性変化で相殺され効果が少ないと述べている。本研究における実験結果は Harper らの説を支持しており、autoregulation の主たる調節は脳軟膜動脈ではなく、さらに末梢のレベルで行なわれるものと考えられた。

### 3. 犬の ABR の特徴

脳幹機能の客観的パラメーターとして用いた ABR を脳血流と同時に記録し、両者の関係を調べた。対象動物としては、すでに UDVOF 法による我々の研究で基礎データのそろっている犬を用いた。犬は SSS より心臓側の静脈洞はほとんど骨内を走行しており後頭蓋窩の圧変化の影響の少ないこと、また骨性テントであることからテント上下の圧差を作りやすいこと等 ABR 実験に適した利点を有している。しかしその反面、犬の ABR についての報告はこれまで殆んどなくまず基礎的な実験を必要とした。ネコの ABR の IV 波の起源について Jewett<sup>24)</sup> と Achor & Starr<sup>1)</sup> とは異なった説を主張している。すなわち Jewett は IV 波の起源を下丘にあるとするのに対し、Achor & Starr は両側上オリブ核、台形体、反対側外側毛帯からの複合電位であると述べている。我々の破壊実験では動物数が少なく結論は出しえなかったが、少なくとも下丘

底部近傍にある点では従来の報告と一致した。そして両側下丘破壊ではじめて著明なIV波の変化を認めたことから、両側下丘に起源があるものと考えられた。刺入電極が下丘にある時、そこから導出したABR IV波のPeakがいずれも硬膜外で記録したABR IV波のpeakから下降部にかけて位置したことから、硬膜外記録のABR IV波の下降脚自体がほぼ下丘の誘発電位を表わしていると考えられた。以上の結果から、人のV波に相当する脳幹機能のパラメーターとしては、IV波の潜時と下降脚全体の振幅の2つを用い検討した。なおIV波の潜時の変化はI-IV interpeak latency (I-IV IPL)により判定した。

#### 4. 大脳皮質血流と脳幹機能

従来、脳血管壁に分布する神経線維は主として頸部神経節に由来し脳実質外動脈に分布するとされていた。そして脳血管抵抗に大きな比率を占める脳実質血管は殆んど神経支配を受けないと考えられていた。しかし近年、Hartmanら<sup>23)</sup>により脳実質内動脈に青斑核由来のnoradrenalin作動性の神経分布が認められて以来、脳血流の神経性調節中枢の局在性に関する研究がさかんに行なわれるようになった。その研究は、中枢神経の様々な部位への限局性破壊巣の作成や電気的な刺激により行なわれた。青斑核についても同様の研究がすすめられているが<sup>9, 11, 14, 41)</sup>、脳幹部、特にその背側では生命維持等に関する中枢が密集し隣接していることから、物理的あるいは薬物を用いた破壊や刺激、そして神経路遮断が他の中枢に影響を与え、これによる二次的な血流動態変化をひきおこす可能性があった。脳血管にadrenergic fiber以外にもいくつかの新たな神経線維が見出されてきたこと<sup>45)</sup>も、この問題をさらに複雑なものとしている。青斑核等の刺激又は破壊実験の結果が報告によりまちまちで、全く相反した実験結果がほぼ同一条件で行なわれた実験系から出されている。さらに、同じ破壊実験の結果から青斑核は血圧、呼吸<sup>9)</sup>、睡眠<sup>25)</sup>等の機能の中枢ともみなされている。これらの事実はいずれも、刺激又は破壊実験の結果の解釈は慎重に行なうべきであることを示唆している<sup>44, 46)</sup>。この神経性脳血流調節中枢の本態をさらに明確にするためには新たな角度からのアプローチが必要と考えられた。

そこで本研究では下丘底部に存在する聴覚路神経核の機能をABR IV波の変化として他覚的に捉え、UDVOF法によって測定した大脳皮質血流変化とABR IV波の変化の関係を調べた。UDVOF法はABR

電極との間で電気的な干渉が少なく、連続記録も可能であり、実験目的に合致するほぼ唯一の脳血流測定法と考えられた。

脱血による全身血圧下降のさい、脳の他の部位における誘発電位<sup>19)</sup>よりも早期に、すなわちMABP約60 mmHgですでにIV波を含むABR各波に変化が出現し、MABP約35 mmHgでABR IV波は平坦化した。MABP約60 mmHgは、同時に測定した脳血流のautoregulationの下限、すなわち脳血管拡張機能に障害が出現しはじめる血圧レベルに相当する。またABR IV波が平坦化した血圧レベルは、血圧下降時脳軟膜動脈が血管径とは無関係にMABPが約35 mmHgで最大拡張を示したというMacKenzieらの実験結果に一致した。すなわちABR IV波の平坦化は脳血管の拡張作用が事実上消失した時期におこなったことになる。

一方、PaCO<sub>2</sub>上昇によるABR変化、特に振幅の変化は血圧低下の場合とは異なりIV波において最も著明に現われた。下丘底部の聴神経路核を含むその近傍の脳組織がCO<sub>2</sub>増加による影響を特異的に受け易いものと推定される。PaCO<sub>2</sub>変動時の脳血流神経性調節中枢としての機能が想定されている青斑核が下丘底部に隣接することや、脳幹破壊操作によって脳血管のCO<sub>2</sub>反応性が失なわれるという報告<sup>43)</sup>のあることとも関連して興味深い。そしてPaCO<sub>2</sub>増加の際ABR IV波が変化を示しはじめるPaCO<sub>2</sub> 90 mmHgは脳血流増加の上限に一致し、脳血管拡張機能に障害が出現しはじめる時期に相当する。

血圧変動、PaCO<sub>2</sub>変動のいずれの条件の下でも、脳血管が収縮する方向ではABR IV波に変化を認めず、拡張の限界点付近でABR IV波の変化が出現した。臨床的にも脳幹部障害で高度の脳血流低下を示した報告は多い。Ingvarら<sup>23)</sup>は、長期間昏睡を続けた中脳被蓋部血管障害の症例でCBFが正常人の1/4~1/5にまで低下していたと報告している。また実験的にもFujishimaら<sup>16)</sup>は脳底動脈閉塞犬でCBFが65%に低下したと報告している。いずれも、本報の結果と同様に脳幹部に脳血管を拡張させる中枢が存在する可能性を示唆するものと考えられる。

本実験は一種の破壊実験という見方もできよう。下丘底部近傍に脳微小血管反応性を神経性に調節する中枢が存在し、脳血管拡張機能を有することを間接的に証明しえたと考える。しかし、いかなる神経路を介して調節が行なわれているのかなどに関して今後さらに、

組織化学的研究など別な角度からの検討が必要であるう。

## VI. 結 語

1. ultrasonic Doppler venous outflow method は臓器からの流出静脈血流を生理的に近い条件下で測定する方法で、脳血流を連続して記録するための優れた測定法である。

2. dopamine および trimethaphan はそれぞれ脳の自己防御機構ともいえるべき autoregulation を、ほぼ保った状態で効果を発揮する点で、優れた血管作動薬と考えられる。

3. SSS 血流と脳軟膜動脈径の同時測定実験の結果は、脳実質内動脈と脳軟膜動脈の収縮能の虚血に対する耐性が異なり、血圧変動の際の血流調節は脳軟動脈よりむしろ脳実質内動脈が行なうことを示唆した。

4. 大脳皮質流量の変化と聴性脳幹反応第IV波の波形変化との間に密接な関係を認めた。すなわち下底部近傍には脳微小血管に対し vasodilative に作用する神経性調節中枢が存在することが示唆された。

本稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った半田 肇教授に感謝いたします。また終始御指導、御鞭撻頂きました京都大学医学部脳神経外科森竹浩三講師、実験に御協力頂きました京都大学医学部脳神経外科長沢史朗博士、同鳴尾好人博士、同小西常起学兄ならびに三宅英則学兄の諸氏に謝意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) Achour LJ, Starr A: Auditory brainstem responses in the cat. 1. intracranial and extracranial recordings. *Clin Neurophysiol* **48**: 154, 1980(a).
- 2) Albin MS: Neuroanesthesia, intracranial neurosurgical procedures in the adult. *Contemporary Neurosurg* **2**, No. **8**: 1-5, 1979.
- 3) Amaral DG, Sinnamon HM: The locus coeruleus; neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Progress in Neurobiology* **9**: 147-196, 1977.
- 4) Astrup J, Sorensen PM, et al: Oxygen and glucose consumption related to Na-K transport in canine brain. *Stroke* **12**: 726-730, 1981.
- 5) Aukland K, Bower BF, et al: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation Res* **14**: 164-187, 1964.
- 6) Bates D, Weinshilboum RM, et al: The effect of the lesions in the locus coeruleus on the physiological responses of the cerebral blood vessels in cats. *Brain Res* **136**: 431-443, 1977.
- 7) Brown FD, Crockard HA, et al: The effects of sodium nitroprusside and trimethaphan camsylate on cerebral blood flow in rhesus monkeys. *Neurosurgery* **2**: 31-34, 1978.
- 8) Brown FD, Hanlon K: Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. *J Neurosurg* **49**: 525-529, 1978.
- 9) Chu NS, Bloom FE: The catecholamine-containing neurons in the cat dorsolateral pontine tegmentum; distribution of the cell bodies and some axonal projections. *Brain Res* **66**: 1-21, 1974.
- 10) Cottrell JE, Gupta B, et al: Induced hypotension; in anesthesia and neurosurgery, edited by Cottrell JE, et al, St. Louis, The C.V. Mosby Company, 1980, pp. 387-400.
- 11) De La Torre JC: Local cerebral blood flow following stimulation of locus coeruleus in monkeys and rats. in Neurogenic control of the brain circulation. Wenner-Gren center international symposium series, vol. 30 edited by Owman C. et al, Pergamon Press, Oxford, 1977, pp. 443-454.
- 12) Diaz FG, Ausman JI: Experimental cerebral ischemia. *Neurosurgery* **6**: 436-444, 1980.
- 13) Doyle TF, Martins AN, et al: Estimating total cerebral blood flow from the initial slope of hydrogen washout curve. *Stroke* **6**: 149-152, 1975.
- 14) Edvinsson L, Hardebo JF, et al: Effects of intraventricular 6-hydroxydopamine on cerebral CO<sub>2</sub> reactivity in anesthetized rats. *Acta Physiol Scand* **101**: 122-125, 1977.
- 15) Fog M: The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arterioles. *J Neurol Psychiat n.s.l*
- 16) Fujishima M, Scheinberg P, et al: Effects of experimental occlusion of the basilar artery by magnetic localization of iron filling on cerebral blood flow and metabolism and cerebrovascular responses to CO<sub>2</sub> in the dog. *Neurology* **20**: 925, 1970.
- 17) Gartner G, J Wagner: Uber den Hirnreislauf. *Wien Med Wochschr* **37**: 601-664, 1887.
- 18) Gotoh F, Muramatsu F, et al: Dual control of cerebral circulation; separate sites of action in vascular trees in autoregulation and chemical control. in Cerebral circulation and metabolism, edited by Langfitt JW. et al, 1975, p. 43.
- 19) Gregory PC, McGeorge AP, et al: Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation, II. Electrocortical function. *Stroke* **10**: 719-723, 1979.
- 20) Harper AM: Autoregulation of cerebral blood flow influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **29**: 398-403, 1966.



- 21) Harper AM, Deshmukh VD, et al: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch Neurol* **27**: 1, 1972.
- 22) Hartman B, Udenfriend S: The application of immunological techniques to the study of enzymes regulating catecholamine synthesis and degradation. *Pharmacol Rev* **24**: 311-330, 1972.
- 23) Ingvar DH, Sourander P: Destruction of the reticular core of the brain stem. *Arch Neurol* **23**: 1, 1970.
- 24) Jewett DL: Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **28**: 608, 1970.
- 25) Jouvet M: Bigenic amines and states of sleep. *Science* **163**: 32-40, 1969.
- 26) Kontos HA, Wei EP, et al: Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertention. *Am J Physiol* **234**: H371-H383, 1978.
- 27) Mchedlishvili G: Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow. *Stroke* **11**: 240-248, 1980.
- 28) Mackenzie ET, Farrar JK, et al: Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation; 1. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber *Stroke* **10**: 711-718, 1979.
- 29) McClure C Jr, HD Green: Cerebral venous outflow in the dog: influence of adrenergic and cholinergic substances. *Am J Physiol* **197**: 1183-1190, 1959.
- 30) Michenfelder JD, Messick JM Jr, et al: Simultaneous cerebral blood flow measured by direct and indirect methods. *J Surg Res* **8**: 475-481, 1968.
- 31) Miller ME, Christensen GC: Anatomy of the dog. London, WB Saunders, 1964, 419-424.
- 32) Molnar L, Szanto J: The effect of electrical stimulation of the bulbar vasomotor center on the cerebral blood flow. *Quart J Exp Physiol* **49**: 184-193, 1964.
- 33) Moritake K, Handa H, et al: Experimental study on quantitative flow measurement by a Doppler flowmeter with a sound-spectrograph. *Neurological Res* **3**: 363-380, 1981.
- 34) Molinari GF, Laurent JP: A classification of experimental models of brain ischemia. *Stroke* **7**: 14-17, 1976.
- 35) 落合慈之, 浅野孝雄, 他: 薬剤による脳保護作用およびその作用機序の実験的検討. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **21**: 303-311, 1981.
- 36) Pearce WJ, D'Alecy LG: Hemorrhage-induced cerebral vasoconstriction in dogs. *Stroke* **11**: 190-197, 1980.
- 37) Pearce WJ, Scremin OU, et al: The electroencephalogram, blood flow, and oxygen uptake in rabbit cerebrum. *J Cereb Blood Flow Metabol* **1**: 419-428, 1981.
- 38) Randall JE, Horvath SM: Relationship between duration of ischemia and reactive hyperemia in a single vessels. *Am J Physiol* **172**: 391-393, 1953.
- 39) Rapela CE, HD Green: Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circulation Res* **14-15** (Suppl. 1): 205-211, 1964.
- 40) Rapela CE, PP Mackowicz, et al: Cerebral venous blood flow (Abstract). *Federation Proc* **20**: 100, 1961.
- 41) Rosendorff C, Mitchell G, et al: Evidence for a dual innervation affecting local blood flow in the hypothalamus of the conscious rabbit. *Circ Res* **38**: 140-145, 1976.
- 42) Satomura S, Kaneko Z: Ultrasonic blood rheograph. *Proc. 3rd Intern Conf ME, London*, 1960, p. 254.
- 43) Shalit MN, Reinmuth OM, et al: Carbon dioxide and cerebral circulatory control. Part 3: The effects of brain stem lesions. *Arch Neurol* **17**: 342-353, 1967.
- 44) Sporn JR, Harden TK, et al:  $\beta$ -adrenergic receptor involvement in 6-hydroxydopamine induced supersensitivity in rat cerebral cortex. *Science* **194**: 624-626, 1976.
- 45) 富田 稔: 脳循環と神経支配. *最新医学* **35**: 1137-1146, 1980.
- 46) Ungerstedt V: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* **367**: 69-93, 1971.
- 47) von Essen C: Effects of dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine on the cerebral blood flow in the dog. *J Pharm Pharmacol* **24**: 668, 1972.
- 48) Yatsu FM, Lindquist P, et al: An experimental model of brain ischemia combining hypotension and hypoxia. *Stroke* **5**: 32-39, 1974.